

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 07 February 2001 (07.02.01)	
International application No. PCT/JP00/04039	Applicant's or agent's file reference E5197-00
International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)	Priority date (day/month/year) 21 June 1999 (21.06.99)
Applicant KAWAI, Keiichi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

12 January 2001 (12.01.01)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Kiwa Mpay Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 E5197-00	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/04039	国際出願日 (日.月.年) 21.06.00	優先日 (日.月.年) 21.06.99
出願人(氏名又は名称) 日本メジフィジックス株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1-6 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1 ページの3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USF .

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	KAWAI, K. et al, "Competitive displacement of 99mTc-MAG3 serum protein binding in in-vitro and in-vivo.", Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Jun.1999, Vol.42, SUPPL. 1, pp.S584-S586	7-13
A	BUBECK, berand et al, "Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG3 in Humans.", The Journal of Nuclear Medicine, 1990, Vol.31, No.8, pp.1285-1293	7-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.09.00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅田 下 告



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MATSUI, Mieko et al, "Application of fractional uptake method to ^{99m}Tc -ECD SPECT for quantification of brain perfusion using cardiac output index.", Kobe Daigaku Igakubu Kiyo, 1998, Vol. 58, No. 4, pp. 191-196	7-13
A	IVARSEN, Per Ramloev et al, "Displacement of bilirubin from adult and newborn serum albumin by a drug and fatty acid.", Dev. Pharmacol. Ther., 1989, Vol. 12, No. 1, pp. 19-29	7-13
A	Briand, C. et al, "Study of the interaction between human serum albumin and some cephalosporins.", Mol. Pharmacol. 1982, Vol. 21, No. 1, pp. 92-9	7-13
A	SEMMES, Robin L. O. et al, "Nonlinear binding of valproic acid (VPA) and E- Δ^2 -valproic acid to rat plasma proteins.", Pharm. Res. 1990, Vol. 7, No. 5, pp. 461-7	7-13
A	LOCKWOOD, Graham F. et al, "Pharmacokinetics of ibuprofen in man - III: Plasma protein binding.", J. Pharmacokinet. Biopharm. 1983, Vol. 11, No. 5, pp. 469-82	7-13
A	ABDEL-RAHMAN M. et al, "Interaction between verapamil and vincristine binding to plasma proteins.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, THERAPY, AND TOXICOLOGY, 1992, Vol. 30, No. 11, pp. 536-7	7-13

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REC'D 21 SEP 2001

WIPO PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 E 5 1 9 7 - 0 0	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04039	国際出願日 (日.月.年) 21. 06. 00	優先日 (日.月.年) 21. 06. 99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00		
出願人 (氏名又は名称) 日本メジフィジックス株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 2 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎

II ☐ 優先権

III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成


IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 12. 01. 01	国際予備審査報告を作成した日 10. 09. 01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一 	4C 9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

THIS PAGE BLANK (US.

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-19 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 7-13 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 1-6 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 項、 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-7 ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 ページ/図、 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-6

理由:

☐ この国際出願又は請求の範囲 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-6 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USF 10,

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	7-13	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	7-13	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	7-13	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 7-13 は、国際調査報告にあげられた文献に記載されておらず、また、これらの文献から自明なものでもない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請求の範囲

1. (補正後) 血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤と共通の血漿蛋白質に結合親和性を有し、第一の薬剤の投与と同時またはその前後に投与することにより第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする単一又は複数の第二の薬剤からなる血漿蛋白質に結合親和性を有する製剤。
- 5 2. (補正後) 第一の薬剤および第二の薬剤が共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親和性を有する請求項 1 記載の製剤。
3. (補正後) 第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬
- 10 である請求項 1 または 2 記載の製剤。
4. (補正後) 体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬が、11-炭素(^{11}C), 15-酸素(^{15}O), 18-フッ素(^{18}F), 32-リン(^{32}P), 59-鉄(^{59}Fe), 67-銅(^{67}Cu), 67-ガリウム(^{67}Ga), 81m-クリプトン($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 81-ルビジウム(^{81}Rb), 89-ストロンチウム(^{89}Sr), 90-イットリウム(^{90}Y), 99m-テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 111-インジウム(^{111}In), 123-ヨード(^{123}I), 125-ヨード(^{125}I), 131-ヨード(^{131}I), 133-キセノン(^{133}Xe), 117m-スズ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), 153-サマリウム(^{153}Sm), 186-レニウム(^{186}Re), 188-レニウム(^{188}Re), 201-タリウム(^{201}Tl), 212-ビスマス(^{212}Bi), 213-ビスマス(^{213}Bi)および211-アスタチン(^{211}At)よりなる群から選ばれる一つの核種で標識されている
- 15 請求項 3 記載の製剤。
5. (補正後) 第一の薬剤が、ビスアミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモノアミドビスチオールまたはその誘導体、ビスアミドビスチオールまたはその誘導体、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンまたはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミノキシムまたはその誘導体、エチレンビス[ビス
- 25 (2-エトキシエチル) ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体、2, 3-ジメルカプトコハク酸またはその誘導体、エチレンシステインダイマー誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル誘導体、ポリアミン誘導体、ピリドキシリデンアミネート誘導体、メチレンジホスホネート、ヒドロキシメチレンジホスホネート誘導体、 β -メチル- ω -フェニルペンタデカン酸またはその誘導体、N-イソブ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ロピルアンフェタミン、ヒプル酸、ベンジルグアニジン、トロパン誘導体よりなる群から選ばれる一つに核種が標識されている請求項 3 記載の製剤。

6. (補正後) 第二の薬剤が、ブコローム、セファゾリン、エトポシド、フェニルブタゾン、アスピリン、サリチル酸、セフトリアキソン、スルファメチゾール、バルプロ酸、ナブメトン、6-メトキシ-2-ナフチル酢酸、イブプロフェン、プロベネシド、ダンシル-L-アスパラギン、ベラパミルまたはジソピラミドよりなる群からひとつ又は複数選ばれることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

7. 血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤および当該薬剤と共通の血漿蛋白質と結合親和性を有する単一又は複数の第二の薬剤とから成り、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする製剤。

8. 第一の薬剤および第二の薬剤が別容器に充填、製剤化されたキット剤として供給されることを特徴とする請求項 7 記載の製剤。

9. 第一の薬剤および第二の薬剤が共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親和性を有する請求項 7 または 8 記載の製剤。

10. 第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬である請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載の製剤。

11. 体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬が、11-炭素(^{11}C), 15-酸素(^{15}O), 18-フッ素(^{18}F), 32-リン(^{32}P), 59-鉄(^{59}Fe), 67-銅(^{67}Cu), 67-ガリウム(^{67}Ga), 81m-クリプトン($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 81-ルビジウム(^{81}Rb), 89-ストロンチウム(^{89}Sr), 90-イットリウム(^{90}Y), 99m-テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 111-インジウム(^{111}In), 123-ヨード(^{123}I), 125-ヨード(^{125}I), 131-ヨード(^{131}I), 133-キセノン(^{133}Xe), 117m-スズ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), 153-サマリウム(^{153}Sm), 186-レニウム(^{186}Re), 188-レニウム(^{188}Re), 201-タリウム(^{201}Tl), 212-ビスマス(^{212}Bi), 213-ビスマス(^{213}Bi)および211-アスタチン(^{211}At)よりなる群から選ばれる一つの核種で標識されている請求項 10 記載の製剤。

12. 第一の薬剤が、ビスアミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

RECEIVED

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT MAY 20 2002

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference E5197-00	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04039	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)	Priority date (day/month/year) 21 June 1999 (21.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/06, 51/00, 47/06 // A61K 101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00		
Applicant NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 January 2001 (12.01.01)	Date of completion of this report 10 September 2001 (10.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04039

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-19, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 7-13, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages 1-6, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages 1-7, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/04039**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	7-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	7-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	7-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 7-13 are not disclosed in the documents cited in the international search report, and are not obvious from these documents.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04039

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-6

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-6.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPIC,

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

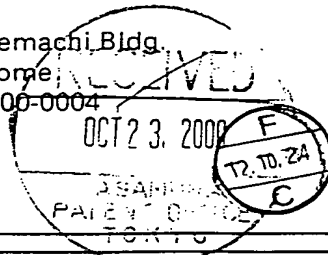
From the INTERNATIONAL BUREAU

小松

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ASAMURA, Kiyoshi
Room 331, New Ohtemachi Bldg.
2-1, Ohtemachi 2-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 13 October 2000 (13.10.00)	
Applicant's or agent's file reference E5197-00	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/04039	International filing date (day/month/year) 21 June 2000 (21.06.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 June 1999 (21.06.99)
Applicant NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
21 June 1999 (21.06.99)	11/173514	JP	04 Augu 2000 (04.08.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tessadel PAMPLIEGA <i>Tdp</i>
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38 ¹

THIS PAGE BLANK (USP 10)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-19, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
claims 7-13, as originally filed,
claims _____, as amended (together with any statement under Article 19)
claims 1-6, filed with the demand,
claims _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages 1-7, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig. _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO,

CLAIMS

1. Method of the administration of drugs with binding affinity for plasma protein, which is characterized in that, in the administration of a first
5 drug with binding affinity for plasma protein, a single or plural second drug, having binding affinity for the same plasma protein for which the first drug has binding affinity, is administered simultaneously with the first drug or before or after the administration of
10 the first drug to thereby regulate the binding of the first drug to the plasma protein.
2. The method of the administration of drugs with binding affinity for plasma protein according to Claim 1, wherein the second drug has binding affinity
15 to the same binding sites on the plasma protein to which the first and has binding affinity.
3. The method of the administration of drugs with binding affinity for plasma protein according to Claim 1 or 2, wherein the first drug is a
20 radiodiagnostic drug for in vivo use or the radiotherapeutic drug for in vivo use.
4. The method of the administration of drugs with binding affinity for plasma protein according to Claim 3, wherein the radiodiagnostic drug for in vivo
25 use or the radiotherapeutic drug for in vivo use is radiolabeled with one nuclide selected from the group consisting of 11-carbon (^{11}C), 15-oxygen (^{15}O), 18-fluorine, (^{18}F), 32-phosphorus (^{32}P), 59-iron (^{59}Fe), 67-

THIS PAGE BLANK (USF.

copper (^{67}Cu), 67-gallium (^{67}Ga), 81m-krypton ($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 81-rubidium (^{81}Rb), 89-strontium (^{89}Sr), 90-yttrium (^{90}Y), 99m-technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 111-indium (^{111}In), 123-iodine (^{123}I), 125-iodine (^{125}I), 131-iodine (^{131}I), 133-xenon (^{133}Xe), 117m-tin ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), 153-samarium (^{153}Sm), 186-rhenium (^{186}Re), 188-rhenium (^{188}Re), 201-thallium (^{201}Tl), 212-bismuth (^{212}Bi), 213-bismuth (^{213}Bi) and 211-astatine (^{211}At).

5. The method of the administration of drugs
 10 with binding affinity for plasma protein according to
 Claim 3, wherein the first drug has one group labeled
 with nuclide and the group is selected from the group
 consisting of bisaminothiol or its derivatives,
 monoaminomonoamidobisthiol or its derivatives,
 15 bisamidobisthiol or its derivatives, mercaptoacetyl-
 glycyglycyglycine or its derivatives,
 hexamethylpropyleneamineoxime or its derivatives,
 ethylenebis[bis(2-ethoxyethyl)phosphine] (tetrofosmin)
 or its derivatives, 2,3-dimercaptosuccinic acid or its
 20 derivatives, ethylenecysteine dimer derivatives,
 methoxyisobutylisonitrile derivatives, polyamine
 derivatives, pyridoxylideneamine derivatives,
 methylene diphosphonate, hydroxymethylene diphosphonate
 derivatives, β -methyl- ω -phenylpentadecanoic acid or
 25 its derivatives, N-isopropylamphetamine, hippuric acid
 and benzylguanidine and tropane derivatives.

6. The method of the administration of drugs
 with binding affinity for plasma protein according

THIS PAGE BLANK (USPTO)

to any one of claims 1 to 3, wherein the single or plural second drug is selected from the group consisting of bucolome, cefazolin, etoposide, phenylbutazone, aspirine, salicylic acid, cefatriaxone, 5 sulfamethizole, valproic acid, nabumetone, 6-methoxy-6-naphthyl acetic acid, ibuprofen, probenecid, dansyl-L-asparagine, verapamil and disopyramide.

7. A pharmaceutical preparation characterized by regulating binding affinity of a first drug for plasma 10 protein, which comprises a first drug with binding affinity for plasma protein and a single or plural second drug with binding affinity for the same plasma protein, for which the first drug has binding affinity.

8. The pharmaceutical preparation according to 15 Claim 7, wherein each of the first drug and the second drug is separately filled in a container, and prepared as kit form for supply.

9. The pharmaceutical preparation according to Claim 7 or 8, wherein the second drug has binding 20 affinity to the same binding sites on the plasma protein, to which the first drug has binding affinity.

10. The pharmaceutical preparation according to any one of Claims 7 to 9, wherein the first drug is a radiodiagnostic drug for in vivo use or a 25 radiotherapeutic drug for in vivo use.

11. The pharmaceutical preparation according to Claim 10, wherein the radiodiagnostic drug for in vivo use or the radiotherapeutic drug for in vivo use is

THIS PAGE BLANK (USP1C,

radiolabeled with one nuclide selected from the group consisting of 11-carbon (^{11}C), 15-oxygen (^{15}O), 18-fluorine (^{18}F), 32-phosphorus (^{32}P), 59-iron (^{59}Fe), 67-copper (^{67}Cu), 67-gallium (^{67}Ga), 81m-krypton ($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 81-
 5 rubidium (^{81}Rb), 89-strontium (^{89}Sr), 90-yttrium (^{90}Y), 99m-technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 111-indium (^{111}In), 123-iodine (^{123}I), 125-iodine (^{125}I), 131-iodine (^{131}I), 133-xenon (^{133}Xe), 117m-tin ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), 153-samarium (^{153}Sm), 186-rhenium (^{186}Re), 188-rhenium (^{188}Re), 201-thallium (^{201}Tl),
 10 212-bismuth (^{212}Bi), 213-bismuth (^{213}Bi) and 211-astatine (^{211}At).

12. The pharmaceutical preparation according to Claim 10, wherein the first drug has one group labeled with nuclide and the group is selected from the group
 15 consisting of bisaminothiol or its derivatives, monoaminomonoamidobisthiol or its derivatives, bisamidobisthiol or its derivatives, mercapto-acetylglycylglycylglycine or its derivatives, hexamethylpropyleneamineoxime or its derivatives,
 20 ethylenebis[bis(2-ethoxyethyl)phosphine] (tetrofosmin) or its derivatives, 2,3-dimercaptosuccinic acid or its derivatives, ethylenecysteine dimer derivatives methoxyisobutylisonitrile derivatives, polyamine derivatives, pyridoxylydeneamine derivatives,
 25 methylene diphosphonate, hydroxymethylene diphosphonate derivatives, β -methyl- ω -phenylpentadecanoic acid or its derivatives, N-isopropylamphetamine, hippuric acid, benzylguanidine and tropane derivatives.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

13. The pharmaceutical preparation according to any one of Claims 7 to 10, wherein the single or plural second drug is selected from the group consisting of bucolome, cefazolin, etoposide, phenylbutazone,
5 aspirine, salicylic acid, ceftriaxone, sulfamethizole, valproic acid, nabumetone, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, ibuprofen, probenecid, dansyl-L-asparagine, verapamil and disopyramide.

THIS PAGE BLANK (USPTO,

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000年12月28日 (28.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/78352 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/06, 51/00, 47/06 // 101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00

Keiichi) [JP/JP]; 〒889-1601 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5600 Miyazaki (JP). 高村徳人 (TAKAMURA, Norito) [JP/JP]; 〒880-0925 宮崎県宮崎市大字本郷北方31-5 Miyazaki (JP). 西井龍一 (NISHII, Ryuichi) [JP/JP]; 〒880-0916 宮崎県宮崎市大字恒久599-1 Miyazaki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04039

(22) 国際出願日: 2000年6月21日 (21.06.2000)

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): CA, JP, US.

(30) 優先権データ:
特願平11/173514 1999年6月21日 (21.06.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本メジフィジックス株式会社 (NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒662-0918 兵庫県西宮市大湛寺町9番8号 Hyogo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川井恵一 (KAWAI,

(54) Title: METHOD OF THE ADMINISTRATION OF DRUGS HAVING BINDING AFFINITY WITH PLASMA PROTEIN AND PREPARATION TO BE USED IN THE METHOD

(54) 発明の名称: 血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法並びに当該投与方法に用いられる製剤

(57) Abstract: A method of the administration of drugs having binding affinity with plasma protein while controlling the active ingredient dose; and a preparation whereby the active ingredient dose of drugs having binding affinity with plasma protein is controlled. The above administration method is characterized in that, in the administration of a first drug having binding affinity with plasma protein, a second drug having binding affinity with the same plasma protein is administered simultaneously with the first drug or before or after the administration of the first drug to thereby control the binding of the first drug to the plasma protein.

(57) 要約:

本発明は、血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の有効成分量を制御する薬剤の投与方法並びに血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の有効成分量を制御する製剤に関する。本発明は、血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与に際して、当該薬剤と共通の血漿蛋白質に結合親和性を有する第二の薬剤を第一の薬剤の投与と同時にまたはその前後に投与し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法、並びに当該投与方法に用いられる製剤を提供する。



WO 00/78352 A1

明 細 書

血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法
並びに当該投与方法に用いられる製剤

5

技術分野

本発明は、血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の有効成分量を制御する薬剤の投与方法並びに血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の有効成分量を制御する製剤に関する。

10 背景技術

一般に治療、診断等を目的として投与される薬剤は一度全身血液循環を経由して吸収、分布、代謝、排泄等の過程を経る。吸収、分布の過程において、薬剤は血液の流れに乗って移動するが、血管内、組織間隙、細胞内のそれぞれのスペースの間の移行は、蛋白質等と結合していない状態の遊離型薬剤の拡散、輸送によって起こり標的作用部位に到達する。移行が定常状態に達すると遊離型薬剤の濃度は各スペース間で均一となり、全体の濃度パターンは蛋白質等との結合の大小によって定まる。このように生体の中で薬剤は、その特性に応じて一部血漿蛋白質等の生体高分子と可逆的に結合して存在している。一般に毛細血管壁あるいは細胞膜等を透過できるものは非結合型の薬剤であるので、有効成分として作用し得るのは血漿蛋白質等と結合していない遊離型の薬剤であり、その作用部位への移行は、血漿蛋白質等との結合によって大きく影響を受ける。

例えば、 ^{99m}Tc -テクネチウム標識メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン ($^{99m}\text{Tc-MAG}_3$) は、腎臓シンチグラフィーに広く用いられており、特にその尿細管分泌および腎抽出によって効果的な腎血漿の流れを示すことができる。診断剤の濃度において $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ は約90%が血漿蛋白質に結合していることが知られており (Bubeck B. et al., J. Nucl. Med., 31, 1285-1295, 1993), もし $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ と同じ蛋白質結合部位に高い結合親和性を有する薬剤によって、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の血漿蛋白質結合が抑制されるとするならば、投与後、より早期から明瞭な腎臓のイメージを得ることができ、同時に患者に対する放射能の投与

量を減少させることができると思われる。

逆に、薬剤の血漿蛋白質結合を上昇させれば、血中の遊離型の薬剤濃度を長時間にわたり低めに維持することができ、持続的な薬効発現を達成することも可能と思われる。

- 5 しかし、血漿蛋白質に対する第二の薬剤の結合親和性を利用して、診断ないし治療効果を担う薬剤の遊離型濃度を制御して治療効果あるいは診断効果を高めようとする研究は殆ど行われていないのが現状である。

発明の開示

- 本発明は、上記問題点に鑑み血漿蛋白質に対する薬剤の結合を制御することに
10 よる薬剤の適切な投与方法を提供すると同時に血漿蛋白質に対する薬剤の結合を制御可能な製剤を提供することを目的とする。本発明により、血漿蛋白質への薬剤の結合制御に基づく適切な薬剤の投与が可能になると同時にそのような投与方法を可能とする製剤の提供が可能となった。

- 本発明は、血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与に際して、当該
15 薬剤と共通の血漿蛋白質に結合親和性を有する第二の薬剤を第一の薬剤の投与と同時にまたはその前後に投与し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法である。

- 特に第一の薬剤の血漿蛋白質結合を抑制する場合には、第一の薬剤および第二の薬剤は共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親和性を有することが好ましい。
20 また、第二の薬剤の投与時期は、第一の薬剤の投与の前後または同時のいずれでもよく、第一の薬剤の適切な効果が得られる遊離濃度が得られる時期に応じて適宜選ばれる。さらに、第二の薬剤はひとつの薬剤であってもよいし、相乗効果が期待されるような場合には複数の薬剤を併用してもよい。

- 同時投与でよい場合には、第一の薬剤および第二の薬剤からなる製剤として供給することも可能である。また、第一の薬剤及び第二の薬剤を別容器に充填、製剤化したキット剤として供給することも可能である。このような別容器のキット剤とした場合には、用時混合による同時投与も可能であることはもちろん、第一の薬剤と第二の薬剤を別時期または別投与経路で投与することも可能となる。さらに、第一の薬剤及び第二の薬剤は両者ともまたはどちらか一方が既存の医薬品

であってもよい。

第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬である場合、その放射性核種は、11-炭素(^{11}C)、15-酸素(^{15}O)、18-フッ素(^{18}F)、32-リン(^{32}P)、59-鉄(^{59}Fe)、67-銅(^{67}Cu)、67-ガリウム(^{67}Ga)、81m-クリプトン($^{81\text{m}}\text{Kr}$)、81-ルビジウム(^{81}Rb)、89-ストロンチウム(^{89}Sr)、90-イットリウム(^{90}Y)、99m-テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、111-インジウム(^{111}In)、123-ヨード(^{123}I)、125-ヨード(^{125}I)、131-ヨード(^{131}I)、133-キセノン(^{133}Xe)、117m-スズ($^{117\text{m}}\text{Sn}$)、153-サマリウム(^{153}Sm)、186-レニウム(^{186}Re)、188-レニウム(^{188}Re)、201-タリウム(^{201}Tl)、212-ビスマス(^{212}Bi)、213-ビスマス(^{213}Bi)および211-アスタチン(^{211}At)等から選ばれる。

この場合に、上記放射性核種によって標識される第一の薬剤のキレート基または受容体リガンド等の化合物としては、例えばビスアミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモノアミドビスチオールまたはその誘導体、ビスアミドビスチオールまたはその誘導体、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンまたはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミンオキシムまたはその誘導体、エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体、2,3-ジメルカプトコハク酸またはその誘導体、エチレンシステインダイマー誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル誘導体、ポリアミン誘導体、ピリドキシリデンアミネート誘導体、メチレンジホスホネート、ヒドロキシメチレンジホスホネート誘導体、 β -メチル- ω -フェニルペンタデカン酸またはその誘導体、N-イソプロピルアンフェタミン、ヒプル酸、ベンジルグアニジン、トロパン誘導体等から選ばれる。

第二の薬剤は、例えばブコローム、セファゾリン、エトポシド、フェニルブタゾン、アスピリン、サリチル酸、セフトリアキソン、スルファメチゾール、バルプロ酸、ナブメトン、6-メトキシ-2-ナフチル酢酸、イブプロフェン、プロベネシド、ダンシル-L-アスパラギン、ベラパミルまたはジソピラミド等から選ばれる。

図面の簡単な説明

図1は、ヒト血漿蛋白質結合 $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ の置換による遊離割合を示す図で

ある。

図2は、ラット血漿蛋白質結合 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の置換による遊離割合を示す図である。

図3は、ラットの血中 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ のクリアランスを示す図である。

5 図4は、ラットの血中 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の遊離割合を示す図である。

図5は、ラットの腎臓への $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の集積を示す図である。

図6は、ラットの $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 体内分布に対するブコローム負荷の影響を示す図である。

図7は、ラットの $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ レノグラムを示す図である。

10 発明を実施するための形態

血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与と同時或いはその前後に、共通の血漿蛋白質に高い結合親和性を有する第二の薬剤を投与すると、結合部位において競合的置換が生じ、第一の薬剤のより高い遊離濃度を生じる（置換効果）と考えられ、第一の薬剤を単独で投与するよりは高い薬剤活性を得ることが期待できる。逆に第二の薬剤の作用により第一の薬剤の血漿蛋白質結合が高まる場合（遊離濃度低減効果）には、血中の第一の薬剤の遊離濃度が長時間にわたり低めに維持されることによる持続的な薬効発現を達成することも期待できる。

本発明において、かかる血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤は、投与の目的に沿った薬剤であれば治療薬または診断薬のいずれでもよい。第二の薬剤
20 は、治療あるいは診断目的とは関係なく、先述の置換効果を得るためには第一の薬剤と同じ血漿蛋白質への競合的結合親和性を有し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を阻害し第一の薬剤の遊離量を増大させるもの、第一の薬剤と血漿蛋白質への結合部位が共通し、かつより結合親和性の高いものから選ぶのが好ましい。

逆に遊離濃度低減効果を得るためには、第二の薬剤が血漿蛋白質に結合することにより第一の薬剤の血漿蛋白質結合率が上昇するような薬剤から、その効果の高いものを選ぶことにより目的を達成できる。遊離濃度低減効果の本態を解明した研究は見あたらないが、例えば、酵素のアロステリック効果に類似した機構により、このような効果が発現する可能性が考えられ、驚くべきことに、本発明における実施例8に示したような薬剤の組合せにより血漿蛋白質結合率が上昇する

ことが見出された。

- 剤型に関しては、第一の薬剤および第二の薬剤が配合により分解する等の変化がない場合でかつ両者を同時投与してよい場合には、第一の薬剤および第二の薬剤を混合した製剤として供給することも可能である。混合した製剤には、pH調節剤、浸透圧調節のための無機塩類、各々の成分を安定化するための安定化剤等の医療用の使用が許される成分を添加することもできる。また、混合した製剤は構成成分、保存性等を考慮して液剤、凍結乾燥製剤等適切な剤型に加工することもできる。さらに、第一の薬剤及び第二の薬剤を別容器に充填、製剤化したキット剤として供給することも可能である。混合した製剤同様、各々の薬剤には安定化剤等の医療用に使用が許される成分を添加することもできるし、各々の薬剤の投与法、安定性等を考慮して液剤または凍結乾燥剤等最適な製剤に加工してよい。成分をこのような別容器のキット剤とした場合には、第一の薬剤と第二の薬剤を別々に投与することも可能であるし、用時混合により同時投与も可能となる。特に、第一の薬剤と第二の薬剤を混合すると長期保存時に分解する等の変化が予測される場合、別投与経路を選択する必要がある場合、投与時期をずらす必要がある場合には別容器に充填、製剤化したキット剤が有用である。

- 一般に薬剤が結合する血漿蛋白質としてはヒト血清アルブミン(HSA)、 α_1 -酸性糖蛋白質(AGP)、 γ -グロブリン、リポ蛋白質等があるが、HSAまたはAGPに結合するものが多い。第二の薬剤の選択は、例えば第一の薬剤がHSAに主として結合親和性を有するときは、HSAに結合親和性を有する酸性薬物から選ぶのが好ましく、第一の薬剤がAGPに結合親和性を有するものであれば、AGPに結合する塩基性の薬物から選ぶのが好ましい。また、第一の薬剤が複数の血漿蛋白質に結合親和性を有する場合や単一の蛋白質中の異なる結合サイトに結合親和性を有する場合などには複数の薬物の併用が有効であることがある。さらに、薬剤の選択に当たって、前記血漿蛋白質への結合親和性以外の、その薬剤の本来の薬理作用が臨床的に許容される範囲であること、常用量の範囲が広く、服用後の血中濃度が高く維持できること等が考慮される。

第二の薬剤の投与時期は、第一の薬剤の投与と同時にまたはその前後のいずれでもよく、第一の薬剤の投与目的に合致した効果を及ぼすように適宜選ばれる。薬

剤の投与経路は、静脈内、動脈内、皮下、リンパ管、経口等のいずれかが適宜選ばれる。

具体的には、HSAの結合部位としてサイトI、サイトIIおよびサイトIIIがある。サイトIに結合特異性を有する第二の薬剤として、ブコローム(5-n-ブチル-1-シクロヘキシル-2,4,6-トリオキソパーヒドロピリミジン)、セファゾリン(7-[1-(H)-テトラゾリルアセトアミド]-3-[2-(5-メチル-1,3,4-チアゾリル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシラート)、フェニルブタゾン(1,2-ジフェニル-3,5-ジオキソ-4-n-ブチルピラゾリジン)、バルプロ酸(2-プロピルペンタン酸ナトリウム)、アスピリン(2-アセトキシ安息香酸)、サリチル酸(0-ヒドロキシ安息香酸)、セフトリアキソン((6R,7R)-7-[2-アミノ-4-チアゾイル]-2-メトキシイミノアセトアミド)-3-(2,5-ジヒドロ-2-メチル-6-オキシド-5-オキソ-1,2,4-トリアジン-3-イルチオメチル)-8-オキソ-5-チア-1-アゾビスクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸ジナトリウム)、スルファメチゾール(N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)スルファニルアミド)、カンレノン酸(17-ヒドロキシ-3-オキソ-17 α -プレグナ-4,6-ジエン-21-カルボキシラート)、ダンシル-L-アスパラギン等、サイトIIに結合特異性を有するものとしてイブプロフェン(2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸)、ナブメトン(4-(6-メトキシ-2-ナフチル)2-ブタノン;ナブメトンの代謝物である6-メトキシ-2-ナフチル酢酸がサイトII結合特異性を示す)、プロペネシド(4-(N,N-ジプロピルスルファモイル)安息香酸)等が挙げられる。また、HSA上の結合部位は同定されていないが、エトボシド((5S,5aR,8aR,9S)-9-[(4,6-O-(R)-エチリデン- β -D-グルコピラノシル)オキシ]-5,8,8a,9-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-イソベンゾフロ[5,6-f][1,3]ベンゾジオキソール-6(5aH)-オン)もHSAに結合特異性を有する。AGPIに結合特異性を有する第二の薬剤としては、ジソピラミド(α -(2-ジイソプロピルアミノエチル)- α -フェニル-2-ピリジンアセトアミド)、ベラパミル(α -[3-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-メチルアミノ]プロピル]-3,4-ジメトキシ- α -(1-メチルエチル)ベンゼンアセトニトリル)、プロブラノロール(1-イソプロピルアミノ-3-(1-ナフチルオキシ)-2-プロパノール)等が挙げられる。

放射性核種で標識される、血漿蛋白質と結合親和性を有する体内用放射性治療

薬または診断薬のキレート基あるいは受容体リガンド等の化合物としては、例えば、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン(MAG₃)またはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミンオキシム(HMPAO)またはその誘導体、エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体、2, 3-ジメルカプトコハク酸(DMSA)またはその誘導体、N,N'-エチレン-
 5 L-システインジエチルエステル等のエチレンシステインダイマー(ECD)誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル(MIBI)誘導体、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)等のポリアミン誘導体、ピリドキシレンイソロイシン等のピリドキシリンアミネート誘導体、その他のメチレンジホスホネート(MDP)、ヒドロキシメ
 10 チレンジホスホネート(HMDP)誘導体等の放射性金属と錯体を形成するキレート基等や、ヨウ素で標識された、β-メチル-p-ヨードフェニルペンタデカン酸(BMIPP)、N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン(IMP)、ヨウ化ヒプル酸(OIH)、3-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)、N-(3-フルオロプロピル)-2β-カルボメ
 トキシ-3β-(4-ヨードフェニル)ノルトロパン(FP-CIT)やN-メチル-2β-カルボメ
 15 トキシ-3β-(4-ヨードフェニル)ノルトロパン(CIT)などのトロパン誘導体等が例示される。放射性核種としては、11-炭素(¹¹C)、15-酸素(¹⁵O)、18-フッ素(¹⁸F)、32-リン(³²P)、59-鉄(⁵⁹Fe)、67-銅(⁶⁷Cu)、67-ガリウム(⁶⁷Ga)、81m-クリプトン(^{81m}Kr)、81-ルビジウム(⁸¹Rb)、89-ストロンチウム(⁸⁹Sr)、90-イットリウム(⁹⁰Y)、99m-テクネチウム(^{99m}Tc)、111-インジウム(¹¹¹
 20 In)、123-ヨード(¹²³I)、125-ヨード(¹²⁵I)、131-ヨード(¹³¹I)、133-キセノン(¹³³Xe)、117m-スズ(^{117m}Sn)、153-サマリウム(¹⁵³Sm)、186-レニウム(¹⁸⁶Re)、188-レニウム(¹⁸⁸Re)、201-タリウム(²⁰¹Tl)、212-ビスマス(²¹²Bi)、213-ビスマス(²¹³Bi)および211-アスタチン(²¹¹At)等が例示され、診断用としては18-フッ素(¹⁸F)、99m-テクネチウム(^{99m}Tc)、67-ガ
 25 リウム(⁶⁷Ga)、111-インジウム(¹¹¹In)、123-ヨード(¹²³I)、131-ヨード(¹³¹I)等が用いられることが多い。

MAG₃の99m-テクネチウム錯体(^{99m}Tc-MAG₃)は腎臓に集積性を有するため、腎および尿路疾患の診断を目的として広く用いられている体内用放射性医薬品である。^{99m}Tc-MAG₃は、血漿蛋白質に約90%が結合していることが知られてい

る。そこで、血漿蛋白質として血球および血液凝固因子等を除いた血清を用いて、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ を第一の薬剤とし、数種類の血清蛋白質と結合親和性を有する薬剤を第二の薬剤として添加したインビトロ実験を行った。その結果、ブコローム、バルプロ酸、ワルファリン等を添加するとヒト血清アルブミン、ラット血清アルブミンいずれに対しても置換効果を示し、血清アルブミンに結合していない $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の遊離割合は増加しており、特にブコロームを用いた場合に、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の遊離割合が増加した（表1）。ブコロームを20mg/kg負荷した場合のラットの腎臓への $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の集積を示したのが図5、ラットを用いて $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 投与10分前にブコローム100mg/kg投与し、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ を投与後10分後に体内分布を測定した結果が図6である。これらの結果は、ブコローム負荷を行うことによって遊離した $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ が増加し、迅速な血液からのクリアランスおよび腎臓への集積が生じたことを示しているものである。

局所脳血流シンチグラフィ用の放射性医薬品であるN,N'-エチレン-L-システインジエチルエステルの ^{99m}Tc -テクネチウム錯体（ $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ）についても人血清を用いたインビトロ実験においてHSAに結合特異性を有するエトポシド添加で置換効果が見られた（実施例4および表8）。

また、有機化合物の一例として123-ヨード（ ^{123}I ）で標識したN-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン（ $^{123}\text{I-IMP}$ ）について置換効果を立証するインビトロ実験およびインビボ実験を行った。インビトロ実験ではHSAに結合特異性を有するワルファリンおよび6-メトキシ-2-ナフチル酢酸（6-MNA）並びにAGPに結合特異性を有するベラパミル添加で置換効果が見られ（実施例5および表9）、第一の薬剤が有機化合物の場合でも置換効果が見られることが立証された。また、6-MNAとベラパミルを個別または同時に作用させた実験では置換効果に相乗作用が見られ、複数の第二の薬剤を併用することにより置換効果を強化可能なことが示された（実施例6および表10）。

ラットを用いたインビボ実験ではコントロール群（ベラパミル無負荷）に対してベラパミル負荷群で血中の遊離 $^{123}\text{I-IMP}$ の割合が高値を示し、それを反映してコントロール群に対してベラパミル負荷群で投与後10分において約2倍の脳集積が見られた（実施例7）。なお、このインビボ実験では、 $^{123}\text{I-IMP}$ とベラパ

ミルの両者を含む薬液を事前に調製し（実施例7(1)），実験に供した。これは、第一の薬剤と第二の薬剤を混合した製剤を投与した場合でも、第一の薬剤と第二の薬剤を別々に投与した場合同様、遊離割合の制御が可能であり、かつそれが第一の薬剤の体内分布に反映され得ることを示している。

- 5 遊離濃度低減効果の例としては、放射性ヨウ素（I-125）で標識したN-(3-フルオロプロピル)-2β-カルボメトキシ-3β-(4-ヨードフェニル)ノルトロパン（ ^{125}I -FP-CIT）と人血清を用いたインビトロ実験においてアルブミンのサイトIに特異的なダンシル-L-アスパラギン（DNSA）等の添加で遊離割合の低下（蛋白質結合率の上昇）が見られた（実施例8および表15）。

10 実施例

以下本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

得られた物質の測定方法、試薬等は下記のものを使用した。

- (1) 限外濾過：東ソー製1.5ml用ULTRACENT-10を用いて濾過した。
- 15 (2) $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ： $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレーター（メジテック；日本メジフィジックス製）を用い、生理食塩水溶液として溶出したものを用いた。
- (3) 試薬はすべて特級試薬を用いた。
- (4) すべての実験動物は雄性ウイスター系ラット（200-250g）を用いた。実験動物は実験に先立ち、1週間12時間毎の明暗サイクル条件下で飼育した。その期
- 20 間、餌および水は自由に摂取させた。

実施例1 血漿蛋白質結合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃の置換効果の検討

- ヒト血清またはラット血清を用い、アルブミンの結合部位サイトIまたはサイトIIに特異的に結合性を有するサイト特異性薬剤として、サイトIにサイト特異性を有するブコローム、バルプロ酸、ワルファリン、セファゾリン、サイトIIに
- 25 特異性を有するイブプロフェン、オクタン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム等を用いた血清アルブミンに結合した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃の置換を以下の如く行った。正常ヒト血清のアルブミン値を予め測定し、ヒト血清アルブミン（HSA）濃度が500μMになるようにリン酸緩衝液（pH=7.4）で調製した。

次に、上記の調製血清にHSAのサイトIまたはサイトIIに特異的に結合性を有す

るサイト特異性薬剤を、メタノールまたは水で溶解して添加した。コントロール溶液としては、上記調製血清にメタノールまたは水のみを添加したものをを用いた。次に、各サンプルに一定量の $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (約740kBq/20 μl) を加え、それぞれのサンプルより一定量 (20-50 μl) を採取し限外濾過前のサンプルとした。限外濾過器に各サンプル0.9mlを入れて1500 \times g, 10分間の条件で、限外濾過を行った。次いでそれぞれの濾液中より20-50 μl 採取し限外濾過後のサンプルとした。限外濾過前後のそれぞれのサンプルの放射能 (cpm) を測定し、遊離割合 (%) を下記の如く計算により求めた。

$$\text{遊離割合 (\%)} = \text{限外濾過後の放射能 (cpm)} / \text{限外濾過前の放射能 (cpm)}$$

- 10 ラット血清についても同様に、正常ラット血清のアルブミン (RSA) 値を予め測定し、RSAが375 μM になるようにリン酸緩衝液 (pH=7.4) で調製してヒト血清と同様に実験に供した。結果を表1に、また、図1, 図2にそのグラフを示す。

- ヒト血清中では、コントロールの $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 遊離割合 (10.2%) に対して、ブコローム, バルプロ酸, ワルファリンおよびセファゾリン等のサイトI特異性薬剤は200 μM 及び400 μM のいずれの試験濃度においても $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の遊離割合の有意な増加を示した。一方、イブプロフェン, オクタン酸やオレイン酸等のサイトII特異性薬剤では、遊離割合の変化は認められなかった。ラット血清中でも同様にサイトI特異性薬剤の存在下で遊離割合の増加が認められた。以上の結果より、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ は、サイトI特異性薬剤の添加によって、血中における遊離割合が増加することがわかった。尚、ワルファリン, オクタン酸, オレイン酸は臨床的には不適な薬剤と思われるが、サイト特異性薬剤の影響の確認のために用いた。

表1 血漿蛋白質結合 ^{99m}Tc -MAG₃の置換効果

サイト特異性薬剤	ヒト血清アルブミン(HSA) ^{99m}Tc -MAG ₃ 遊離割合(%)		ラット血清アルブミン(RSA) ^{99m}Tc -MAG ₃ 遊離割合(%)	
	200 μM	400 μM	200 μM	400 μM
試験濃度				
コントロール	10.20%		24.75%	
ブコローム	12.23%	13.74%	32.76%	43.85%
バルプロ酸	11.98%	13.02%	28.48%	29.30%
ワルファリン	11.50%	13.57%	33.57%	43.28%
セファゾリン	11.13%	14.76%	28.58%	33.52%
イブプロフェン	10.18%	10.53%	28.48%	33.04%
オクタン酸	9.60%	9.86%	—	—
オレイン酸	8.74%	9.44%	—	—

実施例2 ブコローム負荷ラットにおける ^{99m}Tc -MAG₃の体内分布の測定

^{99m}Tc -MAG₃の体内分布を、コントロール群およびブコローム負荷群について検討した。ウイスター系ラットに ^{99m}Tc -MAG₃ (740kBq/100 μl)を尾静脈より投与し、一定時間(2, 5, 10, 15分)後に断頭屠殺し、血液を採集すると共に各臓器を摘出し重量を秤量した後放射能を測定した。放射能の半減期を補正した後、各臓器への集積率(%投与量/臓器および%投与量/g組織)を求めた。

ブコローム負荷群は、 ^{99m}Tc -MAG₃投与5分前にブコロームを20mg/kg体重または100mg/kg体重となるように尾静脈より投与した。測定結果を表2、表3(以上コントロール群)、表4、表5(以上ブコローム負荷20mg/kg)および表6(ブコローム負荷100mg/kg)に示す。

上記コントロール群及びブコローム負荷20mg/kg群において、屠殺時間点設定を2, 5, 10分とし、その他投与量設定等を同条件として投与と屠殺を行い、ラット1匹あたり血液を3-5mL採取した。採血管を用いて血清を分離し、以後実施例1記載の方法に従って遊離割合を求めた。各時間点毎のラット血中の遊離 ^{99m}Tc -MAG₃の割合を図4に示す。

^{99m}Tc -MAG₃をコントロールおよびブコローム存在下でそれぞれラットに投与したところ、ブコローム存在下では、血中からの放射能クリアランスが促進さ

れ(図3), また血液放射能中の $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の遊離割合が顕著に増大していた(図4). 腎臓集積(%投与量/臓器)は, コントロール群では2分から5分にかけて増加し, その後徐々に消失したのに対し, ブコローム群では, 投与直後(2分)に早くも最大値に達し, その後コントロール群よりも速やかに消失した(図5).

- 5 図6に投与10分後のラット体内分布(%投与量/g組織)を示す. ブコローム負荷時には, 目的臓器である腎臓からの消失が速やかであるため既に放射能がコントロール群に比してかなり消失し, 血液その他の臓器からのクリアランスも速やかであることが示された.

10

表2 ラットにおける $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の体内分布(コントロール; %投与量/臓器)

	2分	5分	10分	15分
脾臓	0.110±0.024	0.064±0.001	0.025±0.006	0.014±0.001
脾臓	0.137±0.026	0.079±0.013	0.084±0.050	0.030±0.001
胃	0.276±0.011	0.169±0.003	0.119±0.043	0.178±0.009
肝臓	5.196±0.387	5.187±2.759	1.671±0.099	0.973±0.266
腎臓	23.882±4.669	31.324±4.979	29.198±3.729	15.864±3.960
心臓	0.262±0.039	0.184±0.046	0.079±0.028	0.034±0.004
肺臓	0.635±0.116	0.594±0.106	0.275±0.042	0.129±0.084
尿	0.236±0.119	1.309±0.941	16.872±4.042	38.419±2.150

15

20

表3 ラットにおける $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の体内分布(コントロール; %投与量/g組織)

	2分	5分	10分	15分
血液	1.482±0.137	0.968±0.163	0.387±0.018	0.160±0.022
脾臓	0.171±0.031	0.104±0.014	0.044±0.008	0.026±0.006
脾臓	0.233±0.029	0.150±0.001	0.096±0.027	0.048±0.007
胃	0.176±0.011	0.031±0.012	0.015±0.010	0.110±0.050
肝臓	0.579±0.081	0.523±0.268	0.145±0.009	0.100±0.024
腎臓	13.039±3.194	16.721±0.992	15.526±2.763	8.282±1.222
心臓	0.448±0.056	0.290±0.044	0.128±0.031	0.057±0.010
肺臓	0.621±0.100	0.470±0.064	0.213±0.008	0.112±0.057

25

表4 ラットにおける ^{99m}Tc -MAG₃の体内分布(ブコローム 負荷 20mg/kg ; %投与量/臓器)

	2分	5分	10分	15分
脾臓	0.103±0.001	0.048±0.006	0.018±0.009	0.011±0.003
脾臓	0.239±0.072	0.139±0.030	0.060±0.023	0.075±0.053
胃	0.289±0.057	0.153±0.023	0.111±0.032	0.104±0.040
肝臓	7.289±0.333	3.140±0.745	1.217±0.471	0.806±0.187
腎臓	26.404±2.243	22.952±9.437	17.118±8.295	9.544±3.655
心臓	0.210±0.034	0.114±0.019	0.037±0.012	0.029±0.014
肺臓	0.742±0.044	0.456±0.137	0.148±0.079	0.085±0.025
尿	0.802±0.709	2.692±2.721	14.792±4.307	23.969±18.025

表5 ラットにおける ^{99m}Tc -MAG₃の体内分布(ブコローム負荷 20mg/kg ; %投与量/g 組織)

	2分	5分	10分	15分
血液	1.050±0.057	0.544±0.043	0.186±0.076	0.152±0.088
脾臓	0.153±0.018	0.083±0.005	0.026±0.011	0.018±0.006
脾臓	0.314±0.013	0.145±0.017	0.062±0.021	0.088±0.052
胃	0.145±0.121	0.033±0.017	0.033±0.020	0.032±0.012
肝臓	0.853±0.135	0.280±0.017	0.117±0.035	0.088±0.028
腎臓	13.069±0.379	11.050±4.260	8.558±3.867	4.809±1.823
心臓	0.329±0.034	0.172±0.021	0.057±0.017	0.045±0.021
肺臓	0.613±0.013	0.373±0.073	0.120±0.049	0.081±0.020

表6 ラットにおける ^{99m}Tc -MAG₃投与10分後の体内分布

(ブコローム負荷 100mg/kg ; %投与量/g 組織)

	コントロール	ブコローム負荷
血液	0.317±0.073	0.047±0.044
脳	0.010±0.001	0.001±0.001
脾臓	0.052±0.008	0.009±0.008
脾臓	0.046±0.000	0.006±0.007
胃	0.024±0.024	0.040±0.036
肝臓	0.151±0.001	0.033±0.026
腎臓	6.191±0.187	0.651±0.324
心臓	0.101±0.016	0.014±0.010
肺臓	0.195±0.030	0.043±0.037

実施例3 ラットの $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ レノグラフィーにおける置換効果の検討

ウィスター系ラット (400g) を用い、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ レノグラフィーにおける置換効果を検討した。装置は、Prism 3000(picker)を用いた。

- ラットの大腿静脈にカテーテルを挿入しておき、コントロールとして $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (11.1MBq) をカテーテルより静注し、レノグラフィーを撮影した。撮影は、10秒/scanで20分間行った。約2時間後排尿とバックグランド減少を確認した後、同一ラットを用い、ブコローム負荷を行った。ブコロームは、エタノールで溶解して20mg/kgとなるように調整し、マイクロインジェクターを用いて10分間で静注した。ブコロームの静注が終了した後約5分後に $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ をカ
- 10 テーテルより静注し、レノグラフィーを撮影した。撮影は同様に10秒/scanで20分間行った。腎臓の機能解析に用いられるレノグラム表示(腎臓の時間-放射能曲線)を図7に示す。コントロール群では、 $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 投与後初期の放射能曲線のたちあがりが緩やかで、ピーク時間が240秒であるのに対し、ブコローム群では急速にたちあがり、ピーク時間は半分の120秒であった。腎機能はこのレノグラムにおけるピーク時間や直線回帰時の直線の傾きによって解析される。このように $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ の血漿蛋白質結合を抑制することにより、レノグラムは理想的なシンプルな曲線で近似できるようになり、解析が容易になり、またピーク時間の短縮により、解析時間も短縮できることが示された。

20

表7 ラットの $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ レノグラムデータの解析結果

	ピーク時間(秒)	勾配(カウント/秒)
ラット1		
コントロール	240	1.166
ブコローム負荷	110	2.208
ラット2		
25 コントロール	170	0.941
ブコローム負荷	120	2.000

実施例4 血漿蛋白質結合 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の置換効果の検討

ヒト血清並びにHSAの結合部位サイトIに特異的なブコローム、バルプロ酸、ワルファリン、セファゾリン、サイトIIに特異的なイブプロフェン、オクタン酸ナトリウム並びに結合部位は同定されていないがHSAに結合特異性を有するエトポシドを用い、実施例1と同様の方法で置換効果を検討した。結果を表8に示す。

- 5 ヒト血清中でコントロールの ^{99m}Tc -ECD遊離割合(26.03%)に対して、エトポシドは200 μM 及び400 μM のいずれの試験濃度においても ^{99m}Tc -ECDの遊離割合を顕著に増加させた。ブコローム、バルプロ酸、ワルファリンでも遊離割合の増加傾向が見られたがエトポシドほど顕著ではなかった。サイトIIに特異的なイブプロフェン、オクタン酸では遊離割合の明確な増加は見られなかった。

10 表8 ヒト血漿蛋白質結合 ^{99m}Tc -ECDの置換効果

サイト特異性薬剤	^{99m}Tc -ECDの遊離割合(%)	
試験濃度	200 μM	400 μM
コントロール	26.03%	
ブコローム	28.62%	30.25%
バルプロ酸	28.36%	30.25%
ワルファリン	31.00%	31.37%
セファゾリン	25.92%	27.40%
エトポシド	33.26%	37.38%
イブプロフェン	23.09%	24.09%
オクタン酸	28.22%	29.64%

実施例5 血漿蛋白質結合 ^{123}I -IMPの置換効果の検討1：単独薬剤での検討

- ヒト血清並びに第二の薬剤としてHSAの結合部位サイトIに特異的なブコローム、ワルファリン、サイトIIに特異的なイブプロフェン、オクタン酸ナトリウム、6-
 15 メトキシ-2-ナフチル酢酸(6-MNA)、AGPに特異的なベラパミルを用い、実施例1と同様の方法で置換効果を検討した。ただし、第二の薬剤(ブコロームなど)の試験濃度は400 μM のみとし、 ^{123}I -IMPの添加量は約220kBq/20 μl とした。結果を表9に示す。

- ヒト血清中でコントロールの ^{123}I -IMP遊離割合(29.29%)に対して、AGPに特
 20 異的なベラパミルは ^{123}I -IMPの遊離割合を顕著に増加させた。また、アルブミンに特異的なワルファリンと6-MNAでも遊離割合の増加が見られた。これらのこ

とから、 ^{123}I -IMPはアルブミン及びAGPの両者に結合サイトを持つことが示唆され、それぞれの蛋白上の結合部位に特異的な薬剤で遊離の割合を増加させ得ることが明らかになった。

表9 ヒト血漿蛋白質結合 ^{123}I -IMPの置換効果

5

(サイト特異性薬剤の試験濃度400 μM)

サイト特異性薬剤	^{123}I -IMPの遊離割合 (%)
コントロール	29.29%
ブコローム	30.26%
ワルファリン	34.69%
イブプロフェン	28.43%
オクタン酸	28.74%
6-MNA	32.70%
ベラパミル	38.34%

実施例6 血漿蛋白質結合 ^{123}I -IMPの置換効果の検討2：相乗効果の検討

ヒト血清並びに第二の薬剤としてHSAの結合部位サイトIIに特異的な6-MNA、AGPに特異的なベラパミルを用い、実施例5と同様、第二の薬剤の試験濃度を400 μM 、 ^{123}I -IMPの添加量を約220kBq/20 μl として置換効果を検討した。この時、6-MNAとベラパミルを別個に作用させる群と両者を同時に作用させる群を設定し相乗効果の有無を調べた。両者を同時に作用させる場合も各々の試験濃度は400 μM となるようにした。結果を表10に示す。

ヒト血清中で6-MNAとベラパミルを同時に作用させた場合の ^{123}I -IMP遊離割合は、6-MNAまたはベラパミルを単独で作用させた場合の寄与分の和を上回った。このことから、複数の第二の薬剤を併用することにより相乗効果が得られることが示された。

表10 ヒト血漿蛋白質結合 ^{123}I -IMPの置換効果：相乗効果の検討

サイト特異性薬剤	^{123}I -IMPの遊離割合 (%)
コントロール	26.52%
6-MNA	30.00%
ベラパミル	33.87%
6-MNA+ベラパミル	39.26%

実施例7 ベラパミル負荷ラットにおける ^{123}I -IMPの体内動態

(1) ^{123}I -IMP・ベラパミル混合薬液の調製

Vasolan注射液（ベラパミル5mg/2ml，エーザイ）2mlにベラパミル原末35mgを溶解し，これに ^{123}I -IMP注射液（111MBq/ml，日本メジフィジックス）34 μl を加え，よく混和した。

(2) ラットにおける体内分布

コントロール群ラットには生理食塩液で希釈した ^{123}I -IMP注射液（185kBq/300 μl ）を尾静脈より投与し，一定時間（2, 5, 10, 30, 60分）後に断頭屠殺した。血液を採取し，同時に各臓器を摘出し重量を測定した。その後，血液及び各臓器の放射能を測定した。放射能の半減期を補正し，各臓器の集積率（% 投与量/g組織）を求めた。ベラパミル負荷群ラットには ^{123}I -IMP・ベラパミル混合薬液100 μl を尾静脈より投与し（ベラパミルとして約10mg/kg負荷），以後コントロール群と同様に処置した。体内分布の結果を表11（コントロール群），表12（ベラパミル負荷群），表13（投与後10分点での両群比較）に示す。

15 (3) ラット体内における血漿蛋白質結合 ^{123}I -IMPの置換効果の検討

上記同様の群設定，屠殺時間点設定，投与量設定で投与と屠殺を行い，ラット1匹あたり血液を3-5mL採取した。採血管を用いて血清を分離し，以後実施例1記載の方法に従って遊離割合を求めた。各時間点毎のラット血中の遊離 ^{123}I -IMPの割合を表14に示す。

20 表14に示したとおり，血中の遊離 ^{123}I -IMPの割合はベラパミル負荷により増大していることが明らかである。また，表11から表13に示したとおり，ベラパミル負荷による血中遊離 ^{123}I -IMP割合の増加に対応して，ベラパミル負荷群においては ^{123}I -IMPの標的臓器である脳への取り込みが投与後速やかに増大し，投与後10分でコントロール群の約2倍に達した。これは，第一の薬剤と第二の薬剤
25 を混合した製剤を投与した場合（第一及び第二の薬剤の同時投与）でも，第二の薬剤負荷による遊離割合の制御が可能であり，かつそれが第一の薬剤の体内分布に反映され得ることを示している。

表11 ラットにおける ^{123}I -IMPの体内分布（コントロール；%投与量/g組織）

	2分	5分	10分	30分	60分
血液	0.198±0.052	0.133±0.005	0.116±0.011	0.136±0.028	0.181±0.006
脳	1.800±0.418	1.475±0.225	1.006±0.379	1.346±0.345	1.511±0.011
脾臓	1.503±0.353	1.923±0.445	1.721±0.217	2.032±0.505	1.957±0.345
脾臓	0.880±0.216	0.999±0.355	1.008±0.074	1.356±0.277	1.290±0.138
胃	0.302±0.065	0.500±0.078	0.407±0.230	0.885±0.366	1.245±0.343
肝臓	0.506±0.109	0.699±0.061	0.711±0.143	1.192±0.536	1.442±0.164
腎臓	3.406±0.905	2.285±0.256	1.303±0.190	1.359±0.222	1.585±0.132
心臓	1.949±0.293	1.014±0.070	0.631±0.111	0.524±0.037	0.540±0.026
肺	11.236±0.780	9.000±0.600	6.279±1.026	5.209±1.446	5.168±0.616

表12 ラットにおける ^{123}I -IMPの体内分布（ベラパミル負荷；%投与量/g組織）

	2分	5分	10分	30分	60分
血液	0.238±0.083	0.228±0.012	0.139±0.003	0.098±0.044	0.110±0.002
脳	1.584±0.425	1.916±0.131	2.145±0.410	1.529±0.811	1.449±0.281
脾臓	1.268±0.375	1.659±0.496	1.911±0.685	1.877±0.886	1.478±0.161
脾臓	0.052±0.025	0.063±0.250	0.213±0.118	0.886±0.319	1.193±0.129
胃	0.234±0.111	0.164±0.078	0.377±0.013	0.782±0.621	1.058±0.126
肝臓	0.287±0.156	0.350±0.130	0.688±0.237	1.185±0.751	1.639±0.051
腎臓	1.424±0.313	1.278±0.381	1.766±0.678	1.231±0.632	1.242±0.146
心臓	3.769±0.911	2.260±0.680	1.247±0.209	0.471±0.209	0.456±0.039
肺	9.234±1.748	8.377±0.563	6.947±1.486	3.890±2.223	4.133±0.079

5

表13 ラットにおける ^{123}I -IMP投与10分後の体内分布（%投与量/g組織）

	コントロール群	ベラパミル負荷群
血液	0.116±0.011	0.139±0.003
脳	1.006±0.379	2.145±0.410
脾臓	1.721±0.217	1.911±0.685
脾臓	1.008±0.074	0.213±0.118
胃	0.407±0.230	0.377±0.013
肝臓	0.711±0.143	0.688±0.237
腎臓	1.303±0.190	1.766±0.678
心臓	0.631±0.111	1.247±0.209
肺	6.279±1.026	6.947±1.486

表14 ラットの血中 ^{123}I -IMPの遊離割合（%）

	2分	5分	10分	30分	60分
コントロール群	56.75±9.21	50.70±10.37	45.91±3.12	27.29±4.85	16.77±4.11
ベラパミル負荷群	52.40±6.00	56.52±4.38	66.86±6.34	38.03±6.69	31.86±8.23

10 実施例 8 ^{125}I -FP-CITの遊離割合制御の検討

ヒト血清並びに第二の薬剤としてHSAの結合部位サイトIに特異的なブコローム、フェニルブタゾン、ワルファリン、ダンシル-L-アスパラギン (DNSA)、サイトIIに特異的なイブプロフェン、6-MNAを用い実施例5と同様の方法で実験を行った。第二の薬剤（ブコローム等）の試験濃度は400 μ Mのみとし、 125 I-FP-CITの添加量は約74kBq/20 μ lとした。結果を表15に示す。

ヒト血清中でコントロールの 125 I-FP-CIT遊離割合(17.26%)に対して、DNSAは 125 I-FP-CITの遊離割合を顕著に減少させた。また、フェニルブタゾンとイブプロフェンでも遊離割合の減少が見られた。これらのことから、血漿蛋白質に結合親和性を有する第二の薬剤により第一の薬剤の遊離割合を減少させ得ることが示された。

表15 ヒト血清中 125 I-FP-CITの遊離割合
(サイト特異性薬剤の試験濃度400 μ M)

サイト特異性薬剤	125 I-FP-CITの遊離割合(%)
コントロール	17.26%
ブコローム	18.40%
フェニルブタゾン	14.92%
ワルファリン	17.88%
DNSA	12.80%
イブプロフェン	15.92%
6-MNA	18.10%

請求の範囲

1. 血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤の投与に際して、当該薬剤と共通の血漿蛋白質に結合親和性を有する単一又は複数の第二の薬剤を第一の薬剤の投与と同時にまたはその前後に投与し、第一の薬剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法。
2. 第一の薬剤および第二の薬剤が共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親和性を有する請求項1記載の血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法。
3. 第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬である請求項1または2記載の血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法。
4. 体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬が、11-炭素(^{11}C), 15-酸素(^{15}O), 18-フッ素(^{18}F), 32-リン(^{32}P), 59-鉄(^{59}Fe), 67-銅(^{67}Cu), 67-ガリウム(^{67}Ga), 81m-クリプトン($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 81-ルビジウム(^{81}Rb), 89-ストロンチウム(^{89}Sr), 90-イットリウム(^{90}Y), 99m-テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 111-インジウム(^{111}In), 123-ヨード(^{123}I), 125-ヨード(^{125}I), 131-ヨード(^{131}I), 133-キセノン(^{133}Xe), 117m-スズ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), 153-サマリウム(^{153}Sm), 186-レニウム(^{186}Re), 188-レニウム(^{188}Re), 201-タリウム(^{201}Tl), 212-ビスマス(^{212}Bi), 213-ビスマス(^{213}Bi)および211-アスタチン(^{211}At)よりなる群から選ばれる一つの核種で標識されている請求項3記載の血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法。
5. 第一の薬剤が、ビスアミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモノアミドビスチオールまたはその誘導体、ビスアミドビスチオールまたはその誘導体、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンまたはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミノキシムまたはその誘導体、エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体、2, 3-ジメルカプトコハク酸またはその誘導体、エチレンシステインダイマー誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル誘導体、ポリアミン誘導体、ピリドキシリデンアミネート誘導体、メチレンジホスホネート、ヒドロキシメチレンジホスホネート誘導体、 β -メチル- ω -フェニルペンタデカン酸またはその誘導体、N-イソプロピルアン

フェタミン、ヒプル酸、ベンジルグアニジン、トロパン誘導体よりなる群から選ばれる一つに核種が標識されている請求項3記載の血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法。

6. 第二の薬剤が、ブコローム、セファゾリン、エトボシド、フェニルブタ
5 ゾン、アスピリン、サリチル酸、セフトリアキソン、スルファメチゾール、バル
プロ酸、ナブメトン、6-メトキシ-2-ナフチル酢酸、イブプロフェン、プロベネ
シド、ダンシル-L-アスパラギン、ベラパミルまたはジソピラミドよりなる群か
らひとつ又は複数選ばれることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記
載の血漿蛋白質に結合親和性を有する薬剤の投与方法。

10 7. 血漿蛋白質と結合親和性を有する第一の薬剤および当該薬剤と共通の血
漿蛋白質と結合親和性を有する単一又は複数の第二の薬剤とから成り、第一の薬
剤の血漿蛋白質への結合を制御することを特徴とする製剤。

8. 第一の薬剤および第二の薬剤が別容器に充填、製剤化されたキット剤
として供給されることを特徴とする請求項7記載の製剤。

15 9. 第一の薬剤および第二の薬剤が共通する血漿蛋白質の結合部位に結合親
和性を有する請求項7または8記載の製剤。

10. 第一の薬剤が体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬である請
求項7から9のいずれか1項に記載の製剤。

11. 体内用放射性診断薬または体内用放射性治療薬が、11-炭素(^{11}C),
20 15-酸素(^{15}O), 18-フッ素(^{18}F), 32-リン(^{32}P), 59-鉄(^{59}Fe), 67-銅
(^{67}Cu), 67-ガリウム(^{67}Ga), 81m-クリプトン($^{81\text{m}}\text{Kr}$), 81-ルビジウム
(^{81}Rb), 89-ストロンチウム(^{89}Sr), 90-イットリウム(^{90}Y), 99m-テクネチウ
ム($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 111-インジウム(^{111}In), 123-ヨード(^{123}I), 125-ヨード
(^{125}I), 131-ヨード(^{131}I), 133-キセノン(^{133}Xe), 117m-スズ($^{117\text{m}}\text{Sn}$),
25 153-サマリウム(^{153}Sm), 186-レニウム(^{186}Re), 188-レニウム(^{188}Re),
201-タリウム(^{201}Tl), 212-ビスマス(^{212}Bi), 213-ビスマス(^{213}Bi)およ
び211-アスタチン(^{211}At)よりなる群から選ばれる一つの核種で標識されてい
る請求項10記載の製剤。

12. 第一の薬剤が、ビスアミノチオールまたはその誘導体、モノアミノモ

- ノアミドビスチオールまたはその誘導体、ビスアミドビスチオールまたはその誘導体、メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンまたはその誘導体、ヘキサメチルプロピレンアミノキシムまたはその誘導体、エチレンビス[ビス(2-エトキシエチル)ホスフィン](テトロホスミン)またはその誘導体、2, 3-ジメルカプトコハク酸またはその誘導体、エチレンシステインダイマー誘導体、メトキシイソブチルイソニトリル誘導体、ポリアミン誘導体、ピリドキシリデンアミネート誘導体、メチレンジホスホネート、ヒドロキシメチレンジホスホネート誘導体、 β -メチル- ω -フェニルペンタデカン酸またはその誘導体、N-イソプロピルアンフェタミン、ヒプル酸、ベンジルグアニジン、トロパン誘導体よりなる群から選ばれる一つに核種が標識されている請求項10記載の製剤。

13. 第二の薬剤が、ブコローム、セファゾリン、エトポシド、フェニルブタゾン、アスピリン、サリチル酸、セフトリアキソン、スルファメチゾール、バルプロ酸、ナブメトン、6-メトキシ-2-ナフチル酢酸、イブプロフェン、プロベネシド、ダンシル-L-アスパラギン、ベラパミルまたはジソピラミドよりなる群からひとつ又は複数選ばれることを特徴とする請求項7から10のいずれか1項に記載の製剤。

1/4

FIG.1

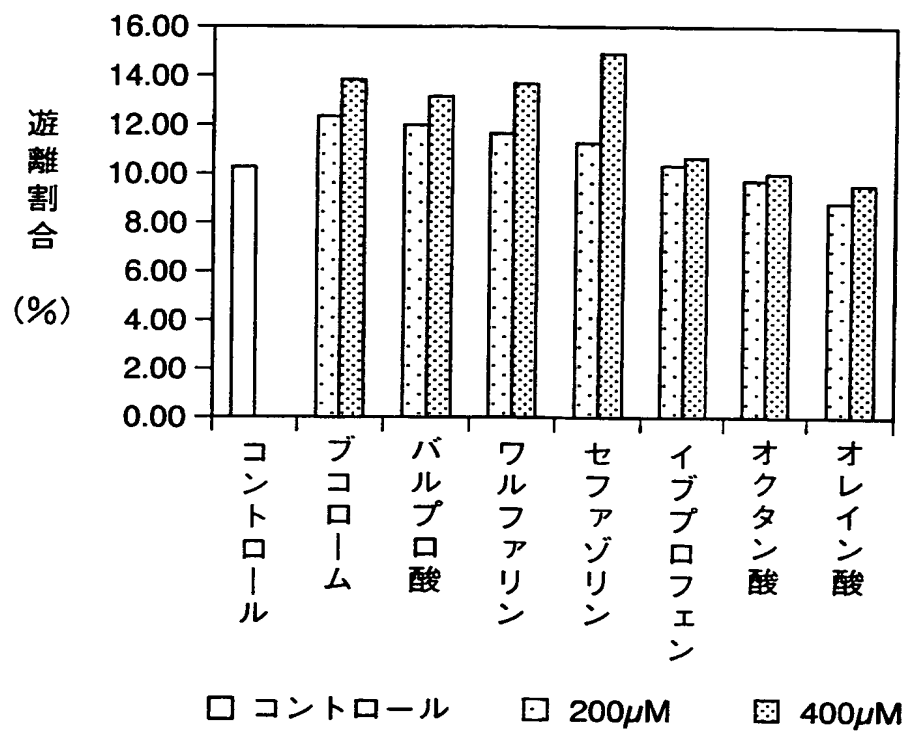
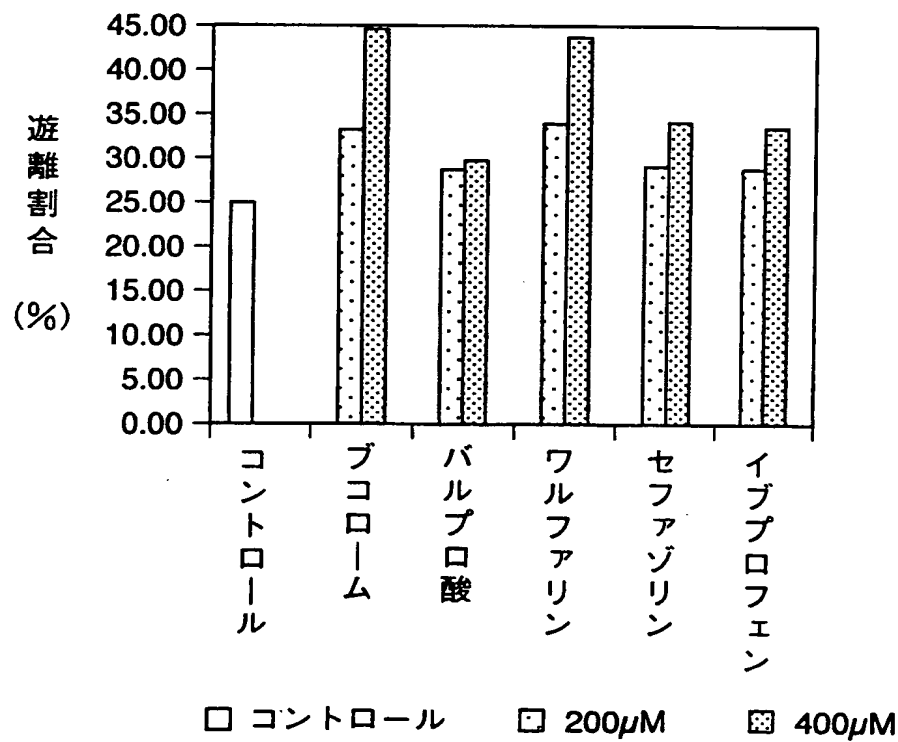


FIG.2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

2/4

FIG.3

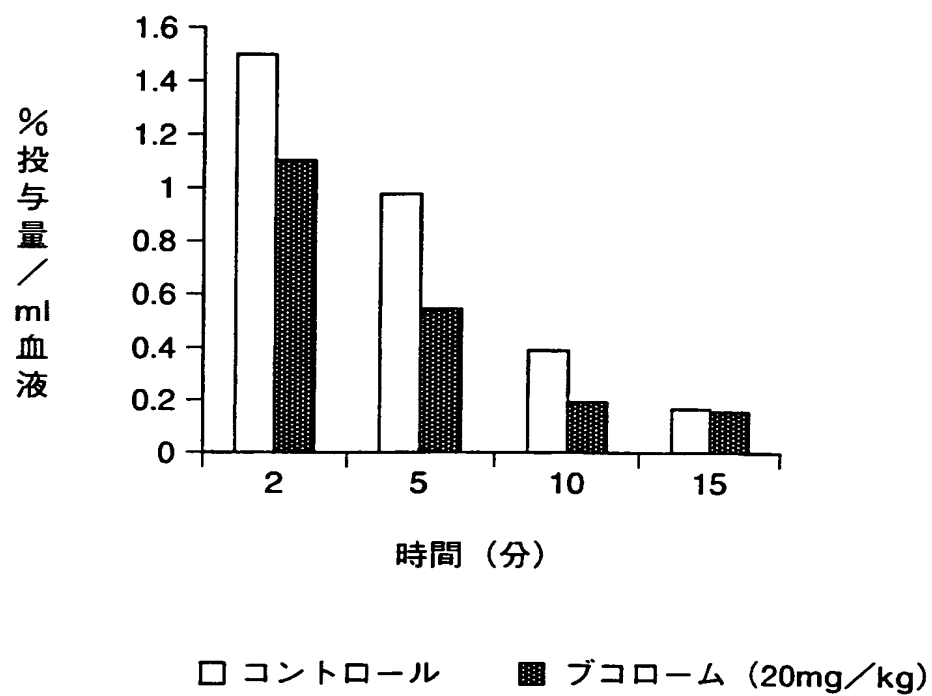
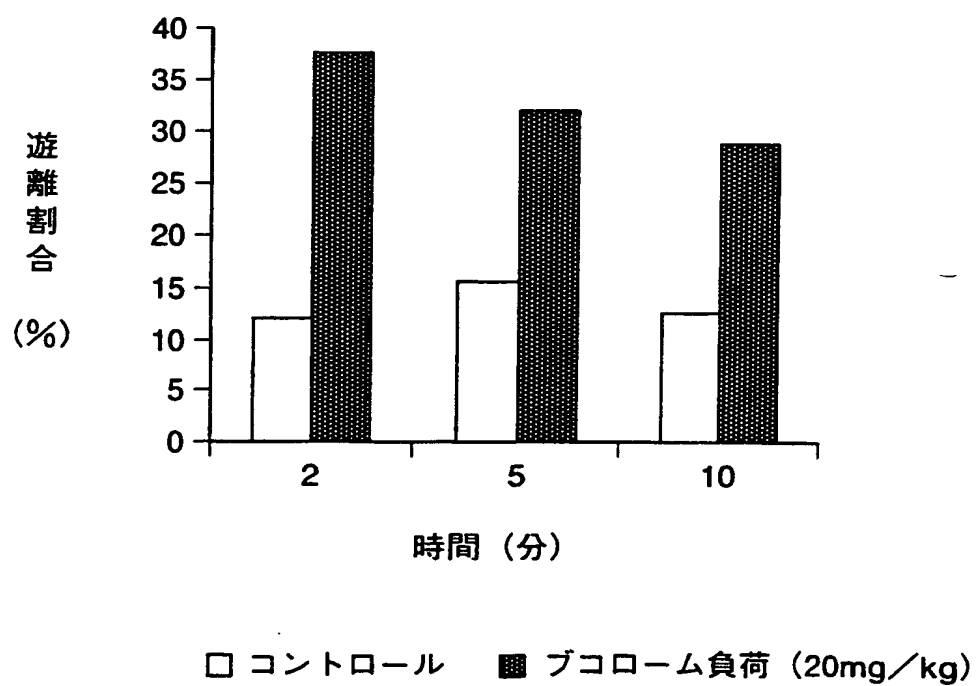


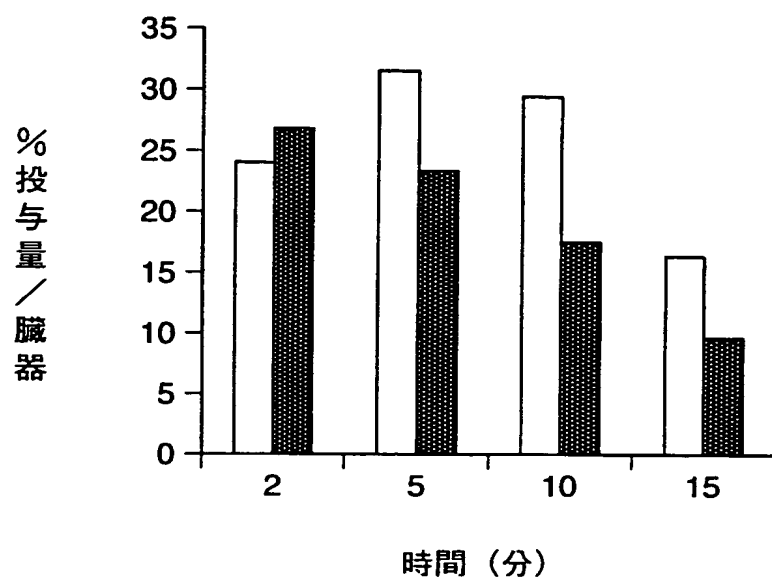
FIG.4



THIS PAGE BLANK (USPTO)

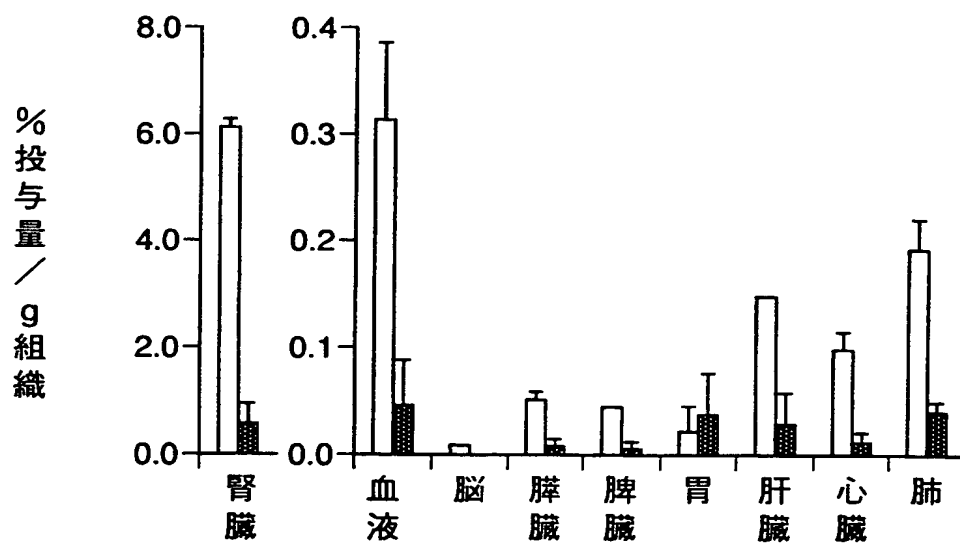
3/4

FIG.5



□ コントロール ■ ブコローム負荷 (20mg/kg)

FIG.6

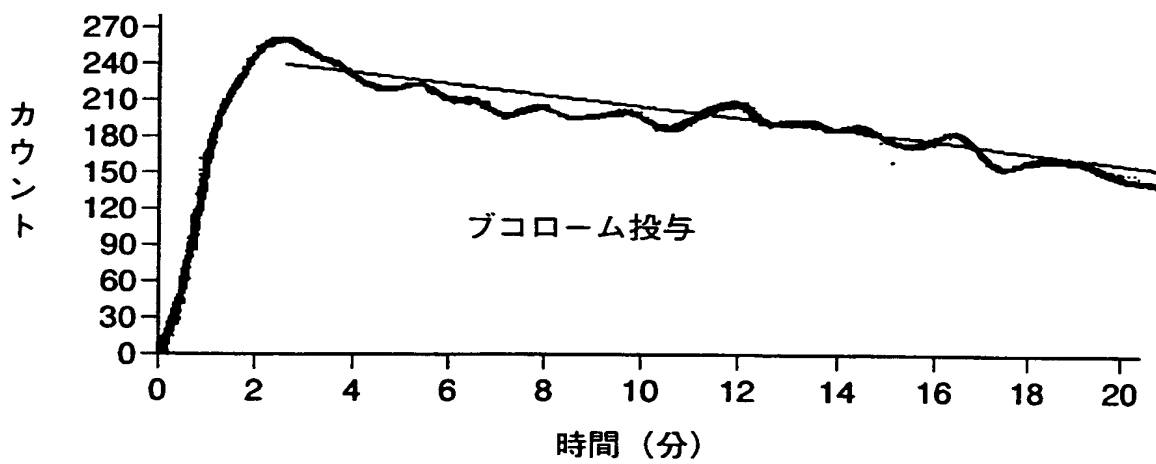
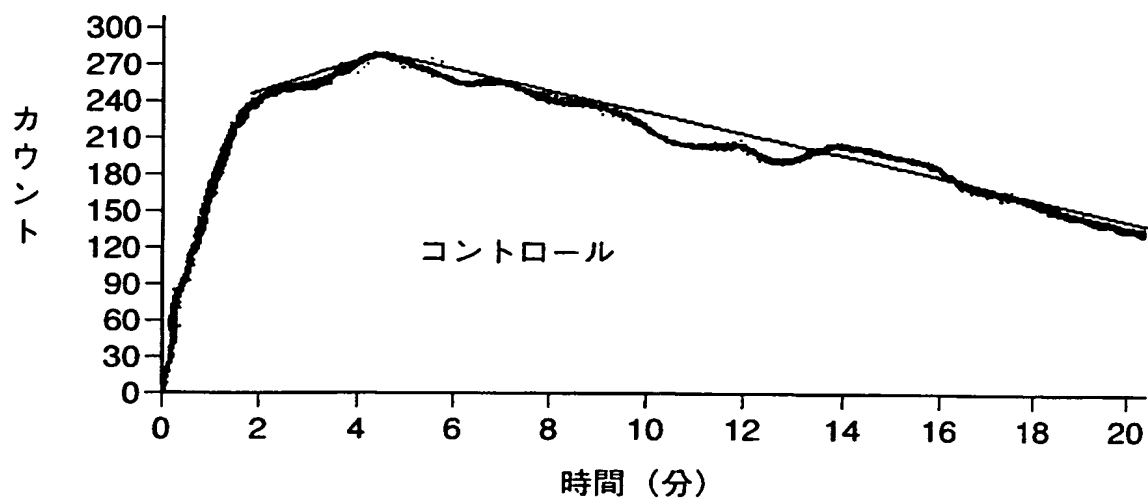


□ コントロール ■ ブコローム負荷 (100mg/kg)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4/4

FIG.7



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02,
103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02,
103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN) , BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	KAWAI, K. et al., "Competitive displacement of 99mTc-MAG3 serum protein binding in in-vitro and in-vivo.", Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, June 1999, Vol.42, SUPPL. 1, pp.S584-S586	7-13
A	BUBECK, berand et al., "Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG3 in Humans.", The Journal of Nuclear Medicine, 1990, Vol.31, No.8, pp.1285-1293	7-13
A	MATSUI, Mieko et al., "Application of fractional uptake method to 99mTc-ECD SPECT for quantification of brain perfusion using cardiac output index.", Kobe Daigaku Igakubu Kiyo, 1998, Vol.58, No.4, pp.191-196	7-13
A	IVARSEN, Per Ramloev et al., "Displacement of bilirubin from adult and newborn serum albumin by a drug and fatty acid.", Dev. Pharmacol. Ther., 1989, Vol.12, No.1, pp.19-29	7-13
A	Briand, C. et al., "Study of the interaction between human serum albumin and some cephalosporins.", Mol. Pharmacol. 1982, Vol.21, No.1, pp.92-99	7-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
19 September, 2000 (19.09.00)

Date of mailing of the international search report
10 October, 2000 (10.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04039

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEMMESE, Robin L.O. et al., "Nonlinear binding of valproic acid (VPA) and E- Δ^2 -valproic acid to rat plasma proteins.", Pharm. Res. 1990, Vol.7, No.5, pp.461-467	7-13
A	LOCKWOOD, Graham F. et al., "Pharmacokinetics of ibuprofen in man - III: Plasma protein binding.", J. Pharmacokinet. Biopharm. 1983, Vol.11, No.5, pp.469-482	7-13
A	ABDEL-RAHMAN M. et al., "Interaction between verapamil and vincristine binding to plasma proteins.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, THERAPY, AND TOXICOLOGY, 1992, Vol.30, No.11, pp.536-537	7-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04039

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1 to 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USF)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04039

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K45/06, 51/00, 47/06//A61K101:00, 101:02, 103:10, 103:20, 103:32, 103:00, 121:00, 123:00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	KAWAI, K. et al, "Competitive displacement of 99mTc-MAG3 serum protein binding in in-vitro and in-vivo.", Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Jun. 1999, Vol. 42, SUPPL. 1, pp. S584-S586	7-13
A	BUBECK, berand et al, "Pharmacokinetics of Technetium-99m-MAG ₃ in Humans.", The Journal of Nuclear Medicine, 1990, Vol. 31, No. 8, pp. 1285-1293	7-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	19.09.00	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 滝下 浩一 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
		4C 9284

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MATSUI, Mieko et al, "Application of fractional uptake method to ^{99m} Tc-ECD SPECT for quantification of brain perfusion using cardiac output index.", Kobe Daigaku Igakubu Kiyo, 1998, Vol.58, No.4, pp.191-196	7-13
A	IVARSEN, Per Ramloev et al, "Displacement of bilirubin from adult and newborn serum albumin by a drug and fatty acid.", Dev. Pharmacol. Ther., 1989, Vol.12, No.1, pp.19-29	7-13
A	Briand, C. et al, "Study of the interaction between human serum albumin and some cephalosporins.", Mol. Pharmacol. 1982, Vol.21, No.1, pp.92-9	7-13
A	SEMMES, Robin L.O. et al, "Nonlinear binding of valproic acid (VPA) and E- Δ^2 -valproic acid to rat plasma proteins.", Pharm. Res. 1990, Vol.7, No.5, pp.461-7	7-13
A	LOCKWOOD, Graham F. et al, "Pharmacokinetics of ibuprofen in man - III: Plasma protein binding.", J. Pharmacokinet. Biopharm. 1983, Vol.11, No.5, pp.469-82	7-13
A	ABDEL-RAHMAN M. et al, "Interaction between verapamil and vincristine binding to plasma proteins.", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, THERAPY, AND TOXICOLOGY, 1992, Vol.30, No.11, pp.536-7	7-13

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 1-6 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)